

524065

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

08 FEB 2005

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月19日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/014395 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/565, 9/70, 47/14, 47/16, 47/32, A61P 3/06, 9/10, 15/12, 19/10, 25/28, 43/00

かがわ市 三本松 1608-1 コーポ前山 506
Kagawa (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2003/010030

(74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA,Osamu); 〒102-0072 東京都 千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 12 号 岩田ビル 7 階
草間特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年8月7日 (07.08.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-233469 2002年8月9日 (09.08.2002) JP
特願2002-233470 2002年8月9日 (09.08.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝国製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒769-2695 香川県 東かがわ市 三本松 5 6 7 番地 Kagawa (JP). 扶桑薬品工業株式会社 (FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES,LTD.) [JP/JP]; 〒536-8523 大阪府 大阪市中央区 道修町一丁目 7 番 10 号 Osaka (JP).

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 苏原 貴也 (SUGAWARA,Takaya) [JP/JP]; 〒769-2102 香川県 さぬき市 鴨庄 2 4 6 0-2 Kagawa (JP). 白井 貞信 (SHIRAI,Sadanobu) [JP/JP]; 〒761-8075 香川県 高松市 多肥下町 4 0 2-1 Kagawa (JP). 山地 正博 (YAMAJI,Masahiro) [JP/JP]; 〒769-2601 香川県 東

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FEMALE HORMONE-CONTAINING PATCH

A1

(54) 発明の名称: 女性ホルモン含有貼付剤

WO 2004/014395

(57) Abstract: It is intended to provide a female hormone-containing patch wherein the active ingredient can be highly soluble in a pressure-sensitive adhesive layer, the active ingredient is not adsorbed by the substrate and the patch per se can well follow up with the irregularities on the skin face or body movements. Namely, a patch for external use which contains a female hormone such as a follicular hormone estradiol and/or its derivative or a progestational hormone noretisteron and/or its derivative. This patch comprises an acrylic pressure-sensitive adhesive containing from 0.01 to 1% by weight of an isocyanate crosslinking agent as an essential component.

(57) 要約: 粘着剤層中の有効成分の溶解性が良好であり、支持体中の有効成分の吸着がなく、さらに貼付剤自体が、皮膚の凹凸面、あるいは皮膚の動きに追従することができる女性ホルモン含有貼付剤を提供するものであり、女性ホルモンとしては、卵胞ホルモンであるエストラジオールおよび/またはその誘導体、または黄体ホルモンであるノルエチステロンおよび/またはその誘導体を含有する外用貼付剤であり、イソシアネート系架橋剤0.01~1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなる外用貼付剤である。

明細書

女性ホルモン含有貼付剤

5 技術分野

本発明は、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症などの疾患の予防、治療に有用な女性ホルモンを含有する外用貼付剤に関し、詳細には、女性ホルモンとしての卵胞ホルモンであるエストラジオールおよび／またはその誘導体、または黄体ホルモンであるノルエチステロンおよび／またはその誘導体を含有する外用貼付剤に関する。

従来技術

更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症などの疾患の予防、治療のため、あるいは中高年代の女性におけるQOLの向上として、ホルモン補充療法が近年重要な手法として定着してきている。

上記の症状の予防、治療、改善のためには、主としてホルモン剤の経口投与、あるいは注射投与などの手法が選択されていた。しかしながら、例えば、卵胞ホルモンであるエストロゲン等あるいは黄体ホルモンであるノルエチステロン等の女性ホルモンは、経口投与された場合には消化管より吸収された後、肝臓で迅速な代謝を受け、また、注射投与においても肝臓で迅速な代謝を受け、薬物の利用率が大きく低下することが知られている。

この高い肝代謝率のため肝機能障害だけでなく、胆囊疾患、子宮癌等の副作用をもたらす可能性があり、体内の薬物濃度（投与ホルモン濃度）を必要最小限の濃度で持続させる必要があった。そこで消化管や肝臓等を経由しない投与方法が検討され、そのなかでも特に、良好な薬物放出の持続性、取扱の簡便性等の理由で経皮吸収製剤が注目され、現在までにいくつかの製剤が検討されている。

例えば、特公平6-51623号公報にはヒドロキシプロピルセルロースとエ

タノールよりなるゲル中に、エストラジオールと酢酸ノルエチステロンを溶解し、エチレン-酢酸ビニル膜で放出を制御するリザバー型の経皮吸収投与製剤が提案されている。また、特開昭60-152413号公報には、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する、例えば複合エストロジエンの経皮吸収製剤が開示されている。
5 しかしながら、これらの製剤は、揮発成分を含んでいるため、薬物の放出性が変化してしまう恐れがあり、また、特公平6-51623号公報に開示されている製剤では、含有するエタノールが皮膚刺激性を有することにより、発赤などの皮膚障害を生じる危険性がある。

さらに、国際公開WO91/17752号公報、特開平5-148145号公報、特開2000-119195号公報には、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等のゴム系粘着剤を用いた貼付剤が開示されており、また特開昭61-155321号公報には、粘着基剤として粘着性樹脂材料（ポリテルペン樹脂、炭化水素樹脂等）、天然ゴムまたは合成ゴム（ポリイソブチレン、スチレン-イソブチレン重合体、スチレン-イソブレン重合体、スチレン-エチレン-ブチレン重合体、1,4-ポリイソブレン等）およびガラクトマンナンなどの水中で膨潤することのできるポリマーを主成分とする貼付剤が開示されている。
10 しかしながらこれらの貼付剤は、粘着剤として、天然ゴム、合成ゴムを用いているために、その特性上、長時間の貼付には不向きである。

そこで長時間の貼付が可能であるアクリル系粘着剤を用いた製剤が検討されており、例えばエストラジオールに関しては、特開平3-44327号公報、特表平7-501335号公報、特表平9-503217号公報、特表平9-505554号公報にはアクリル系粘着剤を用いた製剤が提案されている。これらの製剤はそれぞれ独自の溶解剤、吸収促進剤を配合し、エストラジオールの経皮吸収性を高める工夫をしている。しかしながら、用いる溶解剤、吸収促進剤によっては薬物放出性が十分ではなく、また皮膚刺激性があるものもあり、長期間貼付により、発赤などの皮膚障害を生じる危険性があるなど、未だ充分なものとはいえない。

すなわち、生体の皮膚組織は、基本的には生体内への異物の進入を防ぐ防御機能を有しているため、有効な量の薬物を皮膚透過させることは一般的に困難なものである。

のである。この問題を解決する目的で吸収促進剤を添加すると、多くの場合、皮膚刺激が増加する傾向にあった。

また、ノルエチステロンに関しては、例えば特開平4-342532号公報には、2-エチルヘキシリアルアクリレートとN-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を用いた貼付剤が提示されている。しかしながらこの製剤は、N-ビニル-2-ピロリドンを高濃度で含んでいるため、主薬であるノルエチステロンが粘着剤中に溶解してしまい、製剤からの放出が低く、また一方粘着力が強すぎるため、物理的な皮膚刺激が強く、長期連続投与に耐えることができない等の問題点があった。

さらに、ホルモン補充療法における外用剤の投与では、有効血中濃度を維持するため長時間の貼付を必要とする。この長時間の貼付のためには、外用剤基剤について粘着力を向上させること、さらに保持力を向上させるために、特に粘着剤の皮膚表面の凹凸面への投錨効果を向上させる必要がある。しかしながら、皮膚表面の凹凸面への投錨効果を向上させるためには、粘着基剤である高分子化合物の活動度を上昇させなければならないが、その一方で凝集力の低下が起こり、その結果凝集破壊を起こし、剥離時に皮膚へ粘着剤の残着が起こる可能性がある。したがって、長時間貼付のためには、粘着剤の投錨効果と、その凝集力の制御が必要となっている。

また、外用貼付剤における支持体の柔軟性が、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが様々な文献等で明らかにされている。この様な目的に好適な物性を持つ支持体として低密度高分子フィルム、不織布、織布等が挙げられるが、いずれも柔軟性を保持させるための自由体積の大きさが必要とされる。しかしながら、支持体の自由体積が大きくなると、支持体層中へ薬物の吸着が起こり、その結果、長期保存後に薬物放出性の低下が生じ、外用貼付剤としての十分な性能が得られないこと等の問題点がある。

発明の開示

したがって本発明は、上記の点に鑑み、

(1) 外用貼付剤の単位面積当たりの薬物放出性を向上させること、

(2) 外用貼付剤としての皮膚刺激性の低減を図ること、
(3) 長時間の貼付に際しても粘着力の向上、および長時間貼付後の剥離時における凝集破壊の防止を図ること、ならびに、
(4) 支持体への薬物の吸着が無く、かつ経皮吸収性の向上に寄与する柔軟な支持体の開発を図ること、

5 の各点を充足する、女性ホルモンを含有する外用貼付剤を提供することを課題とする。

詳細には、女性ホルモンとして卵胞ホルモンであるエストラジオールおよび／またはその誘導体、または黄体ホルモンであるノルエチステロンおよび／または10 その誘導体を含有する外用貼付剤を提供することを課題とする。

かかる課題を解決するために本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、本発明が提供する外用貼付剤の粘着剤層として、イソシアネート系架橋剤を0.01～1重量%必須成分として含有するアクリル系粘着剤を使用し、当該アクリル系粘着剤層に有効成分として女性ホルモンを0.5～1.0重量%含有させることにより、15 良好的な外用貼付剤となりうることを見出した。

そのうえで、女性ホルモンのなかでも卵胞ホルモンであるエストラジオールおよび／またはその誘導体を含有させる場合においては、エストラジオールおよび／またはその誘導体の皮膚への分配、拡散の制御にクロタミトンとオレイン酸が有効であること、また、それらの至適配合比率が存在し、さらに皮膚刺激も低減20 されること、また、支持体として、ポリエチレンテレフタレートフィルムと、柔軟な高分子フィルム、不織布または織布を積層した支持体が有効であることを見出した。

さらに、女性ホルモンのなかでも黄体ホルモンであるノルエチステロンおよび／またはその誘導体を含有させる場合には、製剤／皮膚間の分配係数が重要な因子となり、上記アクリル系粘着剤中に含有されるノルエチステロンの分配係数の制御には、ミリスチン酸イソプロピルが有効であること、さらに、ミリスチン酸イソプロピルの配合に際しては、その至適配合量率が存在し、さらに皮膚刺激も低減させることを見出し、本発明を完成させるに至った。

したがって、本発明が提供する上記の基本的態様に基づく、具体的な第一の態様による発明は、支持体と粘着剤層とからなる外用貼付剤において、該粘着剤層がイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなり、有効成分としてエストラジオールおよび／またはその誘導体を0.5～10重量%含有し、さらにクロタミトン0.1～10重量%およびオレイン酸0.1～10重量%を含有することを特徴とするエストラジオール(卵胞ホルモン)含有外用貼付剤である。

すなわち本発明の第一の態様は、粘着剤層としてイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤を使用し、そこに有効成分であるエストラジオールおよび／またはその誘導体、さらにオレイン酸とクロタミトンを特定の比率で配合することを基本とする。

また、本発明が提供する上記の基本的態様に基づく、具体的な第二の態様による発明は、支持体と粘着剤層とからなる外用貼付剤において、該粘着剤層がイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなり、さらに当該粘着剤層に分配係数制御剤としてミリスチン酸イソプロピルを1～30重量%含有させ、有効成分としてノルエチステロンおよび／またはその誘導体を0.5～10重量%含有することを特徴とするノルエチステロン(黄体ホルモン)含有外用貼付剤である。

すなわち本発明の第二の態様は、粘着剤層としてイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤を使用すること、さらにかかるアクリル系粘着剤に対して分配係数制御剤としてミリスチン酸イソプロピルを特定量配合させることにより、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性が向上し、皮膚刺激も低減させることを基本とする。

また、上記した第一の態様ならびに第二の態様における本発明において、より好ましい態様は、支持体が厚さ0.1μm～10μmのポリエチレンテレフタレートフィルムと、厚さ1μm～200μmの柔軟な高分子フィルムまたは不織布または織布を積層した外用貼付剤である。

このような支持体を使用することにより、支持体中への外用剤の有効成分であるエストラジオールおよび／またはその誘導体、あるいはノルエチステロンおよ

び／またはその誘導体の吸着が防止され、放出性が極めて有効である点に特徴を有するものである。

図面の簡単な説明

5 第1図は、本発明の外用貼付剤の断面図である。

第2図は、試験例1のラット血中エストラジオール濃度測定結果を示すグラフである。

第3図は、試験例2のラット血中エストラジオール濃度測定結果を示すグラフである。

10 第4図は、試験例3の放出試験を実施した装置の模式図である。

第5図は、試験例3で検討した実施例1の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

第6図は、試験例3で検討した実施例4の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

15 第7図は、試験例3で検討した比較例6の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

第8図は、試験例3で検討した比較例7の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

20 第9図は、試験例3で検討した比較例8の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

第10図は、試験例4のラットインピトロ透過試験の濃度測定結果を示すグラフである。

第11図は、試験例5のラット血中ノルエチステロン濃度測定結果を示すグラフである。

25 第12図は、試験例6で検討した実施例5の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

第13図は、試験例6で検討した比較例12の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

第14図は、試験例6で検討した比較例13の外用貼付剤の結果を示すグラフ

である。

第15図は、試験例6で検討した比較例14の外用貼付剤の結果を示すグラフである。

図中の符号の説明

5 A : 支持体

1 : 柔軟なフィルム

2 : 薬物非吸着層

3 : 粘着剤層

4 : 剥離ライナー

10 5 : 貼付剤

6 : 水

7 : ガラス板

8 : 攪拌子

15 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明していく。

一般に、外用貼付剤の粘着基剤としては、天然ゴム、合成ゴム系粘着剤、アクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤が知られている。本発明者らの検討によれば、粘着基剤として天然ゴム、合成ゴム系粘着剤を選択した場合には、粘着剤層に配合される有効成分である女性ホルモンとの相互作用が強く、その放出性が低下することが判明した。

さらに、天然ゴム、合成ゴム系粘着剤は、もともと疎水性であり、汗、水に弱く、高温、多湿の環境下や入浴、運動等の条件下では、粘着剤層と皮膚の間に汗または水分が介入してしまい、薬物の皮膚への移行性の低下、さらには貼付剤の皮膚からの脱落が起こる可能性があり、本製剤に求められる性能の一つである長時間の貼付には適さないことが判明した。

また、シリコン系粘着剤を用いた場合には、最終的な材料構成が特異的なものとなり、コストアップの要因となり好ましいものではない。したがって、本発明が提供する女性ホルモンを有効成分として含有する外用貼付剤にあっては、アクリ

リル系粘着剤が粘着基剤として最も好ましいものであることが判明した。

上述のアクリル系粘着剤を構成するモノマーとしては、アクリル酸、酢酸ビニル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-エチルヘキシル等のアクリル酸エステル等を挙げることができる。

5 アクリル系粘着剤の各モノマー成分の配合量は、アクリル酸2-エチルヘキシルが5～50重量%、アクリル酸が1～10重量%、アクリル酸エチルが5～50重量%、酢酸ビニルが5～50重量%であるのが好ましく、これらの使用範囲は所望される粘着剤の物性等により、適宜決定することができる。

ところで、ホルモン補充療法においては有効成分の有効血中濃度の維持、持続10が求められており、したがって、外用剤の投与では、貼付剤として長時間貼付が可能となる性能が求められる。すなわち貼付剤としての粘着力の向上、特に外用貼付剤の保持力を向上させるためには、粘着剤の皮膚表面の凹凸面への投錨効果15を向上させる必要がある。しかし投錨効果を向上させるためには粘着基剤である高分子化合物のクリープを高くさせなければならないが、一方で凝集力の低下が起こり、剥離時に凝集破壊を起こし、皮膚への粘着剤の残着が起こる可能性があり、投錨効果と凝集力の制御が必要となっている。

この問題に鑑み、発明者らは鋭意検討した結果、粘着基剤である高分子化合物成分を、少量の架橋剤により緩く架橋させてやれば、粘着基剤が皮膚に対して有効な投錨効果を発揮し、その一方で剥離時の凝集破壊を防止し得るものである20とを見出した。

そのような架橋剤としては、アクリル系粘着剤について有効な架橋反応が期待できる架橋剤であれば何れのものも使用することができるが、なかでもイソシアネート系架橋剤が最も望ましいことが判明した。架橋剤の配合量は0.01～1重量%、より好ましくは0.1～0.7重量%である。配合量が0.01重量%未満では凝集破壊の防止には有効ではなく、1重量%を越えると粘着基剤の高分子化合物成分のクリープが減少し、有効な投錨効果は得られないため、好ましいものではない。

本発明が提供する外用貼付剤は、このようなアクリル系粘着剤をベースとし、そこに有効成分である女性ホルモンを含有させるのである。その点を、個々の態

様に即して以下に説明していく。

第一の態様に基づく本発明は、上記に説明した粘着剤層としてイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤を使用し、そこに有効成分であるエストラジオールおよび／またはその誘導体を0.5～1.0重量%含有させ、さらにオレイン酸とクロタミトンを特定の比率で配合することを基本とする。

この場合の、エストラジオールおよび／またはその誘導体の配合量は、後述する粘着剤成分、共に配合するクロタミトンおよびオレイン酸の配合量等により一概に限定し得ないが、0.5～1.0重量%であるのが好ましいことが判明した。含有量が0.5重量%未満では十分な血中濃度を得ることができず、また、1.0重量%を超えると、配合率の上昇に比例した血中濃度は得られず、さらに粘着剤中の結晶の析出が生じる可能性があり好ましいものではない。

また、クロタミトンは、有効成分であるエストラジオールおよび／またはその誘導体に対して高い溶解性を付与し、粘着剤層への結晶の析出を防止する。さらに、クロタミトンは、溶解状態を維持した拡散活性の良好な薬物濃度を上昇させると共に、皮膚への分配をエストラジオールとの相対濃度により制御するものである。

かかるクロタミトンの配合量は、0.1～1.0重量%、好ましくは0.5～5重量%である。0.1重量%未満では上記の効果は得られず、また1.0重量%を越えると製剤側のエストラジオールの溶解度が上昇し、皮膚への分配が減少すると共にクロタミトンによる皮膚刺激が起こる可能性があるため、好ましいものではない。

一方、クロタミトンと共に使用されるオレイン酸は、皮膚防御機能のうちで最大のバリア能を有する角質細胞の脂質膜の構造を乱し、皮膚中のエストラジオールの拡散係数を上昇させることにより、吸収促進効果を発揮する成分である。この場合のオレイン酸の配合量は、同時に配合するクロタミトンの配合量にもよるが、0.1～1.0重量%、好ましくは0.5～5重量%である。

配合量が0.1重量%未満では吸収促進効果は得られず、また、1.0重量%を越えると配合量の上昇に比例した吸収促進効果は得られず、好ましいものではない。

い。

一方、本発明の第二の態様に基づく本発明は、粘着剤層としてイソシアネート系架橋剤 0.01～1 重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤を使用し、そこにさらにミリスチン酸イソプロピル 1～30 重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤とし、そのうえで有効成分であるノルエチステロンおよび／またはその誘導体を含有させることを基本とする。

すなわち、アクリル系粘着剤はノルエチステロンおよび／またはその誘導体に対して高い溶解性を有するため、粘着剤中からの薬物の放出性が非常に低いものとなる。しかしながら、かかる放出性の低下は、粘着基剤中にミリスチン酸イソプロピルを配合することにより、ノルエチステロンの基剤への分配を制御させることとなり、その放出性を改善することができる。

有効成分であるノルエチステロンおよび／またはその誘導体の配合量は、粘着剤成分、そこに配合するミリスチン酸イソプロピルの配合量、後述する支持体の構成により一概に限定し得ないが、0.5～10 重量%、より好ましくは、1～15 7 重量%、さらに好ましくは 3.0～5 重量%である。0.5 重量%未満では十分な血中濃度を得ることができず、また、10 重量%を超えて、配合率の上昇に比例した血中濃度は得られず、さらに粘着剤中での結晶の析出が生じる可能性があり好ましいものではない。

また、ミリスチン酸イソプロピルの配合量は 1～30 重量%であり、より好ましくは 3～20 重量%、さらに好ましくは 5～10 重量%である。1 重量%未満では上記の効果は得られず、30 重量%を超える場合には架橋剤の過剰配合によっても粘着剤の凝集力を保持することが困難になり、貼付時、皮膚表面に粘着剤残りが生じる等の問題を生じ好ましいものではない。

ところで、外用貼付剤における支持体の柔軟性が、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性の向上に、大きく関与することが明らかにされている。このような目的に好適な物性を持つ支持体としては、低密度高分子フィルム、不織布、織布等が挙げられるが、これらを単独で支持体として使用した場合には、いずれも柔軟性を坦持させるための自由体積の大きさが必要であり、そのため支持体中

へ薬物の吸着が起こり、長期保存後に薬物放出性の低下が生じ、外用貼付剤として十分な性能が得られない等の問題がある。特に本発明が目的とする女性ホルモンを有効成分とする外用貼付剤にあっては、かかる薬物放出性の低下を極力回避しなければならないものである。

5 この問題に鑑み、発明者らは女性ホルモンを有効成分とする外用貼付剤の最も好ましい支持体の検討を行ったところ、支持体として、ごく薄い密な構造をもつ薬物非吸着層と、皮膚の凹凸あるいは皮膚の動きに追従する柔軟なフィルムの両者を積層することにより、支持体中への有効成分の吸着を防ぐことができ、その結果、優れた薬物の経皮吸収性が発揮されるものであることを確認した。

10 第1図にその支持体の積層構造を示すが、本発明の外用貼付剤で使用する支持体Aは、柔軟なフィルム1、および薄い密な構造を有する薬物非吸着層2の積層体からなるものであり、したがって、本発明の外用貼付剤は、かかる薬物非吸着層2側に有効成分を含有する粘着剤層3が積層され、さらに剥離ライナー4が積層された構成を有するものである。

15 すなわち、本発明の外用貼付剤で使用する支持体Aは、粘着剤層側に薄い、密な構造を有する薬物非吸着層2を設けたことにより、支持体中への有効成分の吸着を防止し、さらに柔軟なフィルム層1により皮膚の凹凸あるいは皮膚の動きに追従させた点に特徴を有するものである。

この場合に使用される薬物非吸着層は、密な構造をもちさらに薄膜成形が可能20 であって、有効成分等の粘着剤層成分との相互作用が無いものであれば、特に制限はなく、金属フィルム、蒸着金属、高密度高分子フィルム（ポリエチレンテレフタレートフィルム）などが挙げられる。そのなかでも、汎用性、製造コストなどの点からポリエチレンテレフタレートフィルムが望ましい。この薬物非吸着層、25 例えばポリエチレンテレフタレートフィルムの厚さとしては、0.1 μm ～20 μm 程度が望ましい。20 μm を超える厚さでは、ポリエチレンテレフタレートフィルムの剛性により貼付剤が皮膚の凹凸あるいは皮膚の動きに追従できず、したがって、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性が低下する。

一方、薬物非吸着層に積層される柔軟なフィルムとしては、皮膚の凹凸あるいは皮膚の動きに追従する柔軟なフィルムであれば特に制限はなく、織布、不織

布、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレア、ポリウレタン、ポリエステル、
ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、高分子エラストマー等の高分子フィルムを挙げることができる。これらのフィルムの厚さとしては、 $1\text{ }\mu\text{m}\sim 200\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $2\text{ }\mu\text{m}\sim 100\text{ }\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $5\text{ }\mu\text{m}\sim 50\text{ }\mu\text{m}$ 程度である。

柔軟なフィルム層が $1\text{ }\mu\text{m}$ 未満では、製剤に腰がないため、剥離ライナーをはがした時折れ曲がったり、反り返ったりして貼付しにくくなる。また、 $200\text{ }\mu\text{m}$ を超える場合には、その厚さにより皮膚の凹凸面、動きへの追従が困難になり、有効成分の経皮吸収性が低下するため、好ましいものではない。

10

本発明が提供する外用貼付剤は、例えば以下のようにして製造することができる。すなわちアクリル酸2-エチルヘキシル39重量%、アクリル酸1重量%、アクリル酸エチル40重量%、および酢酸ビニル20重量%の配合比で、酢酸エチル中で過酸化ベンゾイルを重合開始剤として使用し、減圧下、 $60\text{ }^\circ\text{C}$ の条件下で24時間重合反応を行い、アクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液を得た。このアクリル系粘着剤溶液に、有効成分としての女性ホルモンであるエストラジオールおよび/またはその誘導体、あるいはノルエチステロンおよび/またはその誘導体、さらに所望の配合物を添加、攪拌後、剥離ライナー上に塗工し、乾燥の後、支持体をラミネートし、所望の大きさに切断して外用貼付剤とする。

以上のようにして提供される本発明の外用貼付剤は、粘着剤層に含有される有効成分であるエストラジオールおよび/またはその誘導体、あるいはノルエチステロンおよび/またはその誘導体等の女性ホルモンの、粘着剤層中への溶解性が良好であり、支持体中への有効成分の吸着がなく、さらに貼付剤自体の皮膚の凹凸面、あるいは皮膚の動きに追従することができるものである。したがって、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性が極めて良好であり、長時間の貼付を維持できる貼付剤として、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症などの疾患の予防、治療に有用なものである。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例、比較例中の「部」は全て重量部である。

5 A：エストラジオール含有貼付剤実施例1～4：

以下の第1表に記載の処方により、上記した製造法に従い、各厚みを有する支持体（積層体）のポリエチレンテレフタレートフィルム側に粘着剤層をラミネートし、所望の大きさに切断し、本発明のエストラジオールを含有する各実施例の外用剤を得た。

ただし、実施例4では、支持体として50 μmの低密度ポリエチレンフィルムにアルミニウム蒸着処理を行い、アルミニウム蒸着側に粘着剤層をラミネートして、所望の大きさに切断し、本発明のエストラジオールを含有する実施例の外用剤を得た。

15 第1表：

成 分（部）	実 施 例			
	1	2	3	4
エストラジオール	5.00	5.00	5.00	5.00
クロタミトン	2.50	2.50	2.50	2.50
オレイン酸	2.50	2.50	2.50	2.50
アクリル系粘着剤	89.80	89.80	89.80	89.80
イソシアネート系架橋剤	0.20	0.20	0.20	0.20
支 持 体	厚 み (μm)			
ポリエチレンテレフタレートフィルム	3	5	10	—
低密度ポリエチレンフィルム	50	50	50	—
アルミ蒸着低密度ポリエチレンフィルム	—	—	—	50

比較例1～8：

以下の第2表に記載の処方により、上記した製造法に従い、各厚みを有する支持体のポリエチレンテレフタレートフィルム側に粘着剤層をラミネートし、所望の大きさに切断し、エストラジオールを含有する各比較例の外用剤を得た。

ただし比較例6においては、支持体として50 μmの低密度ポリエチレンフィ

ルム（単層体）を、比較例7では、支持体として50μmのポリ塩化ビニルフィルム（単層体）を、比較例8では、支持体として50μmのポリウレタンフィルム（単層体）を使用し、粘着剤層をラミネートして、所望の大きさに切断し、比較例の外用剤を得た。

5 第2表：

成 分（部）	比較例							
	1	2	3	4	5	6	7	8
エストラジオール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
クロタミトン	—	2.5	—	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
オレイン酸	—	—	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
アクリル系粘着剤	94.8	92.3	92.3	89.8	89.8	89.8	89.8	89.8
イリシアネット系架橋剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
支持体	厚み(μm)							
ポリエチレンテレフタレートフィルム	3	3	3	30	50	—	—	—
低密度ポリエチレンフィルム	50	50	50	50	50	50	—	—
ポリ塩化ビニルフィルム	—	—	—	—	—	—	50	—
ポリウレタンフィルム	—	—	—	—	—	—	—	50

試験例1：ラット血中エストラジオール濃度（その1）

ラットの背部を除毛した後、1群4匹とし、9cm²に切断した実施例1、および比較例1、2、3の各外用貼付剤を除毛した背部に貼付し、経時に採血して、RIA法により血中のエストラジオール濃度を測定した。その結果を第2図に示した。

図に示した結果からも判明するように、オレイン酸およびクロタミトンの両者を添加しない比較例1の外用剤、あるいはそのうちのどちらか1成分のみを配合した比較例2および3の外用剤にあっては、血中エストラジオール濃度推移にはほとんど変化はみられないのに対し、オレイン酸およびクロタミトンの両者を配合した実施例1の外用剤は、明らかに高い血中エストラジオール濃度を示しており、本発明の有用性が確認された。

試験例2：ラット血中エストラジオール濃度（その2）

ラットの背部を除毛後、9cm²に切断した実施例1および4、比較例4およ

び5の各外用貼付剤を除毛した背部に貼付し、経時的に採血して、RIA法により血中のエストラジオール濃度を測定した。その結果を第3図に示した。なお、ラットは1群につき4匹を用いた。

図に示した結果からも判明するように、30および50μmの厚さのポリエチレンテレフタレートフィルムと50μmの厚さの低密度ポリエチレンフィルムが積層された支持体を用いた比較例4および比較例5の外用貼付剤に比較して、3μmの薄い厚さのポリエチレンテレフタレートフィルムと50μmの厚さの低密度ポリエチレンフィルムが積層された支持体を用いた本発明の実施例1の外用貼付剤、あるいはアルミニウム蒸着処理を行った低密度ポリエチレンフィルムを用いた本発明の実施例4の外用貼付剤は、その柔軟性により明らかに高い血中エストラジオール濃度推移を示していた。

試験例3：保存後の有効成分の放出試験（その1）

実施例1および4、ならびに比較例6、7および8の外用貼付剤を、40℃で156ヶ月間保存した貼付剤について、第4図に示す放出試験測定法を使用し、支持体中へのエストラジオールの吸着性を、製造初期の放出性との対比で検討した。その結果を、第5図、第6図、第7図、第8図および第9図に示した。

支持体として低密度ポリエチレンフィルム（比較例6：第7図）、ポリ塩化ビニルフィルム（比較例7：第8図）およびポリウレタンフィルム（比較例8：第9図）を用いた外用貼付剤にあっては、支持体への有効成分であるエストラジオールの吸着が起り、放出性が低下していることが理解される。

これに対して支持体としてポリエチレンテレフタレートフィルムを積層した低密度ポリエチレンフィルム、および支持体としてポリエチレンテレフタレートフィルムにアルミニウム蒸着処理をした実施例1の貼付剤（第5図）および実施例4の貼付剤（第6図）では、40℃で6ヶ月間保存後においても放出性の低下は認められず、したがって、支持体中へのエストラジオールの吸着が生じていないものであった。

B：ノルエチステロン含有貼付剤実施例 5～7：

以下の第3表に記載の処方により、上記した製造法に従い、各厚みを有する支持体（積層体）のポリエチレンテレフタレートフィルム側に粘着剤層をラミネートし、所望の大きさに切断し、本発明の酢酸ノルエチステロンを含有する各実施例の外用剤を得た。

第3表：

成 分（部）	実施例		
	5	6	7
酢酸ノルエチステロン	5.00	5.00	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	5.00	10.00	20.00
アクリル系粘着剤	89.80	84.80	74.80
イソシアネート系架橋剤	0.20	0.20	0.20
支持体	厚み（ μm ）		
ポリエチレンテレフタレートフィルム	3	3	3
低密度ポリエチレンフィルム	50	50	50

比較例 9～14：

以下の第4表に記載の処方により、上記した製造法に従い、各厚みを有する支持体のポリエチレンテレフタレートフィルム側に粘着剤層をラミネートし、所望の大きさに切断し、酢酸ノルエチステロンを含有する各比較例の外用剤を得た。

ただし、比較例 1 2においては、先の比較例と同様に、支持体として $50\ \mu\text{m}$ の低密度ポリエチレンフィルム（単層体）を、比較例 1 3では、支持体として $50\ \mu\text{m}$ のポリ塩化ビニルフィルム（単層体）を、比較例 1 4では、支持体として $50\ \mu\text{m}$ のポリウレタンフィルム（単層体）を使用し、粘着剤層をラミネートして、所望の大きさに切断し、比較例の酢酸ノルエチステロンを含有する外用貼付剤を得た。

第4表：

成 分 (部)	比 較 例					
	9	1 0	1 1	1 2	1 3	1 4
酢酸ノルエチステロン	5.00	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	—	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
アクリル系粘着剤	94.8	84.80	84.80	84.80	84.80	84.80
イリシアネート系架橋剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
支 持 体	厚 み (μm)					
ポリエチレンテレフタレートフィルム	3	30	50	—	—	—
低密度ポリエチレンフィルム	50	50	50	50	—	—
ポリ塩化ビニルフィルム	—	—	—	—	50	—
ポリウレタンフィルム	—	—	—	—	—	50

試験例4：ラットインピトロ透過試験

除毛したラットの腹部の摘出皮膚を、フランツ型セルにセットし、その内側にはリン酸緩衝生理食塩水（レセプター液）10m1を満たし、ウォータージャケットには、37°Cの温水を環流させた。実施例5、6および7、ならびに比較例9の各貼付剤を円状（1.77cm²）に打ち抜き、ラット摘出皮膚に貼付し、経時的にレセプター液をサンプリングし、液体クロマトグラフィー法によりレセプター液中に溶出したノルエチステロンの透過量を測定した。

その結果を第10図に示した。図中に示した結果からも判明するように、粘着基剤中に分配係数制御剤であるミリスチン酸イソプロピルをまったく含まない比較例9の貼付剤は、その透過量が実施例5、6および7に比較して、極端に低いものであった。したがって、粘着基剤中にミリスチン酸イソプロピルを配合させることによるノルエチステロンの吸収促進効果が発揮されていることが理解される。

試験例5：ラット血中ノルエチステロン濃度

ラットの背部を除毛した後、1群4匹とし、9cm²に切断した実施例5、ならびに比較例10および11の各外用貼付剤を除毛した背部に貼付し、経時に採血して、ガスクロマトグラフィー法により血中のノルエチステロン濃度を測定した。その結果を第11図に示した。

図中に示した結果からも判明するように、30および50μmの厚さのポリエチレンテレフタレートフィルムと50μmの厚さの低密度ポリエチレンフィルムが積層された支持体を用いた比較例10および比較例11の外用貼付剤に比べ、
5 3μmの厚さのポリエチレンテレフタレートフィルムと50μmの厚さの低密度ポリエチレンフィルムが積層された支持体を用いた実施例5の外用貼付剤は、その柔軟性により明らかに高い血中ノルエチステロン濃度推移を示していた。

試験例6：保存後の有効成分の放出試験（その2）

実施例5、ならびに比較例12、13および14の外用貼付剤を、40℃で6
10 ヶ月間保存した貼付剤について、第4図に示す放出試験測定法を使用し、支持体中へのノルエチステロンの吸着性を、製造初期の放出性との対比で検討した。その結果を、第12図、第13図、第14図および第15図に示した。

15 支持体として低密度ポリエチレンフィルム（比較例12：第13図）、ポリ塩化ビニルフィルム（比較例13：第14図）およびポリウレタンフィルム（比較例14：第15図）を用いた外用貼付剤にあっては、支持体への有効成分であるノルエチステロンの吸着が起こり、放出性が低下していることが理解される。

これに対して支持体としてポリエチレンテレフタレートフィルムに低密度ポリエチレンフィルムを積層した支持体を用いた実施例5の貼付剤（第12図）では、
20 40℃で6ヶ月間保存後においても放出性の低下は認められず、支持体中へのノルエチステロンの吸着が生じていないものであった。

産業上の利用可能性

以上記載したように、本発明が提供する外用貼付剤は、粘着剤層としてイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなり、そこに女性ホルモンを含有させたものであるが、女性ホルモンとしてエストラジオールおよび／またはその誘導体を含有させる場合には、さらにクロタミトンとオレイン酸を特定の比率で配合するものである。

また、女性ホルモンとしてノルエチステロンおよび／またはその誘導体を含有させる場合には、さらにミリスチン酸イソプロピルを特定の比率で配合したもの

である。

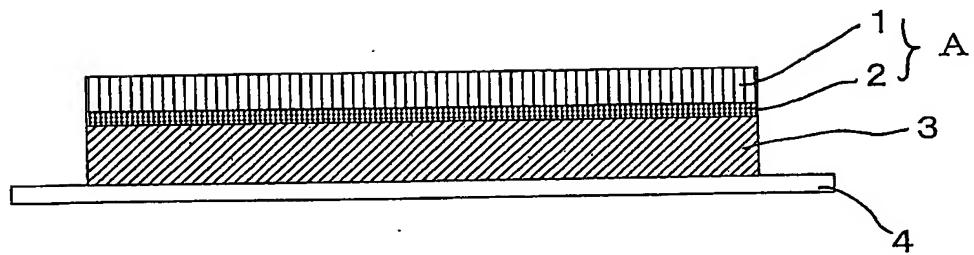
これらの外用貼付剤は、ともに支持体として薬物非吸着層と柔軟なフィルムとの積層体を使用したことにより、粘着剤中における薬物の溶解性および安定性に優れ、また、薬効成分の経皮吸収性を高め、放出性においても支持体への吸着が

5 なく、安定な薬物放出性を長期にわたり維持することが可能となった。

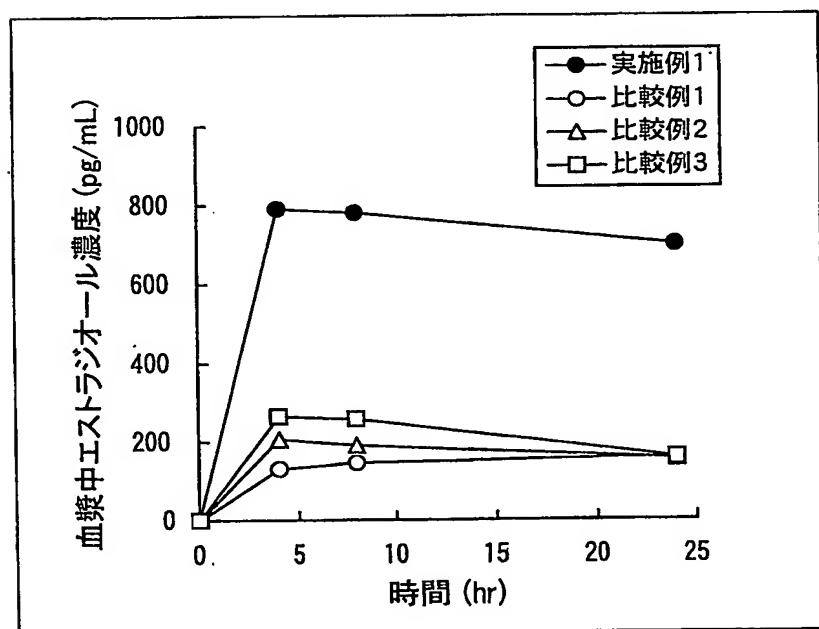
請求の範囲

1. 支持体と粘着剤層とからなる外用貼付剤において、該粘着剤層がイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなり、有効成分として女性ホルモンを0.5～10重量%含有させたことを特徴とする外用貼付剤。
5
2. 女性ホルモンがエストラジオールおよび／またはその誘導体、またはノルエチステロンおよび／またはその誘導体である請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。
- 10 3. 支持体と粘着剤層とからなる外用貼付剤において、該粘着剤層がイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤からなり、有効成分としてエストラジオールおよび／またはその誘導体を0.5～10重量%、クロタミトン0.1～10重量%およびオレイン酸0.1～10重量%を含有することを特徴とするエストラジオール含有外用貼付剤。
- 15 4. 支持体と粘着剤層とからなる外用貼付剤において、該粘着剤層がイソシアネート系架橋剤0.01～1重量%を必須成分として含有するアクリル系粘着剤であって、さらに該粘着剤層が分配係数制御剤としてミリスチン酸イソプロピル1～30重量%を含有するアクリル系粘着剤からなり、有効成分としてノルエチステロンおよび／またはその誘導体0.5～10重量%を含有することを特徴とするノルエチステロン含有外用貼付剤。
20
5. 支持体が厚さ0.1μm～10μmのポリエチレンテレフタレートフィルムと、厚さ1μm～200μmの柔軟な高分子フィルム、不織布または織布を積層したものであることを特徴とする請求の範囲第1項ないし第4項のいずれかに記載の外用貼付剤。

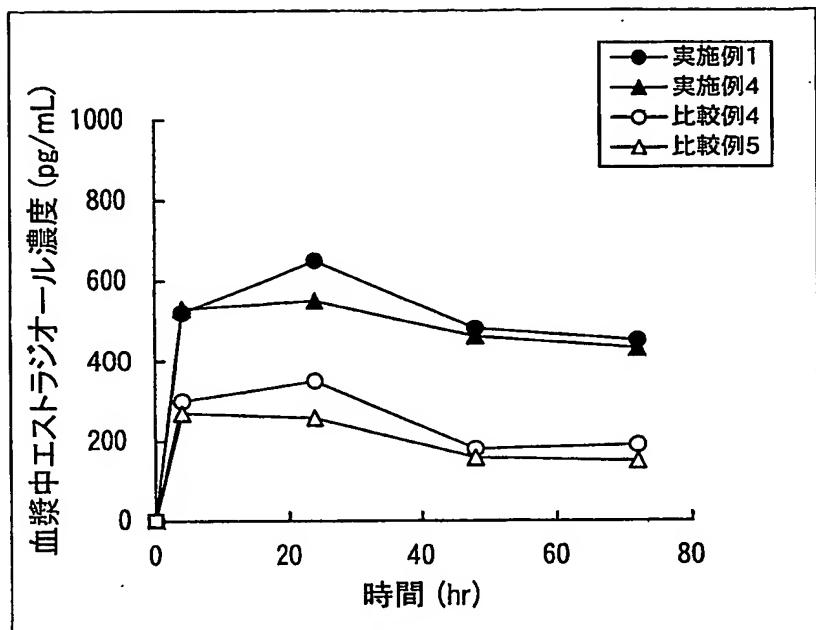
第1図



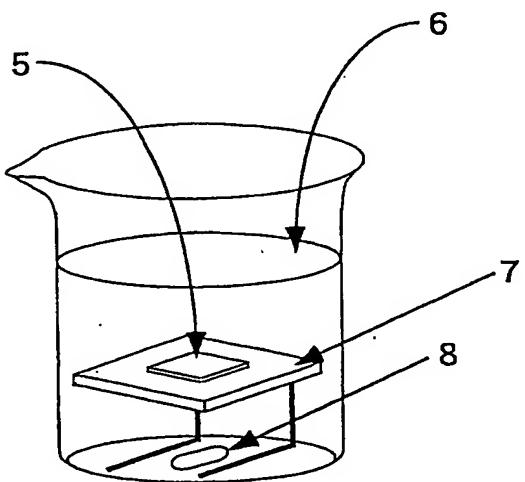
第2図



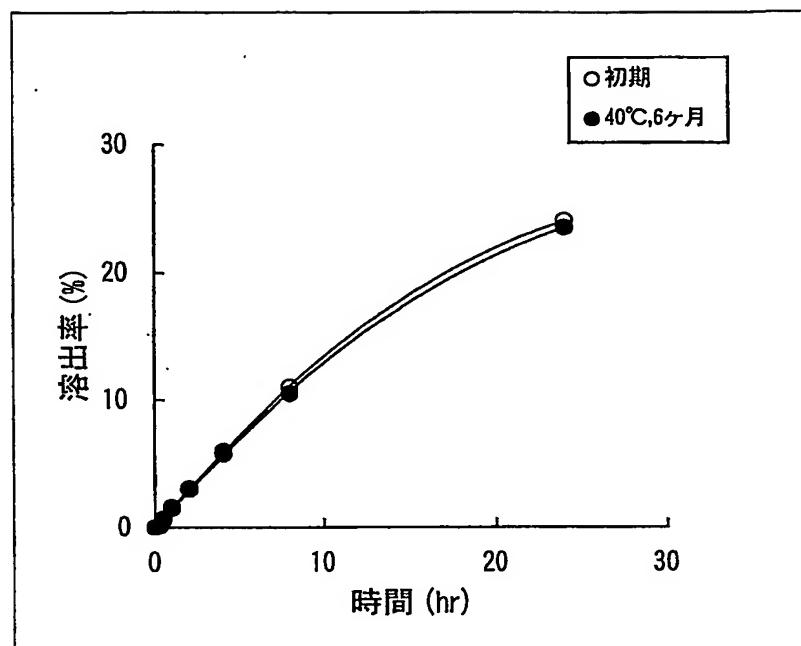
第3図



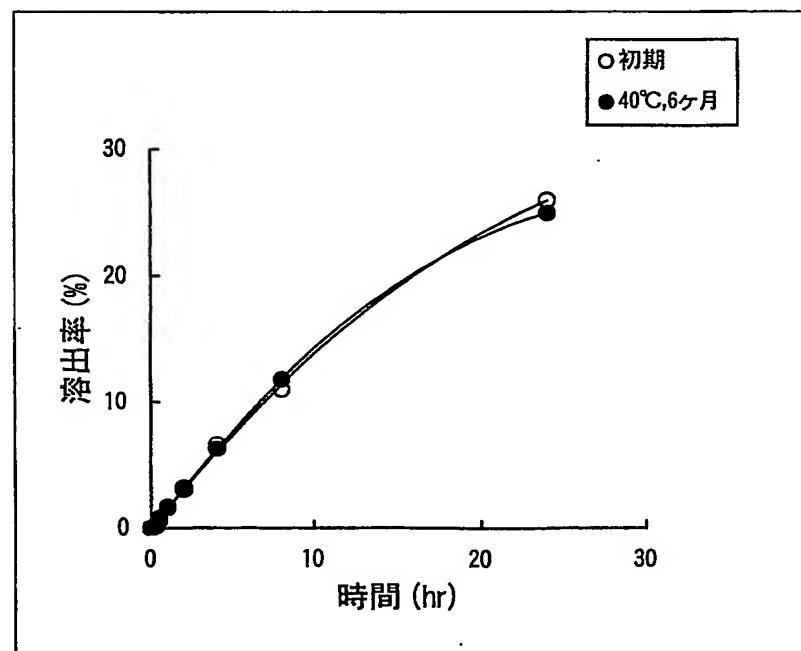
第4図



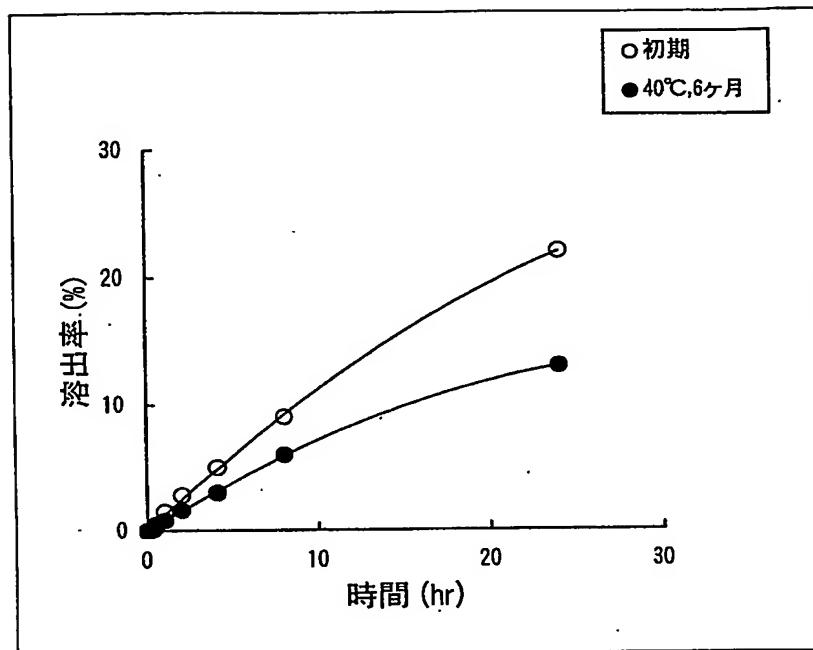
第5図



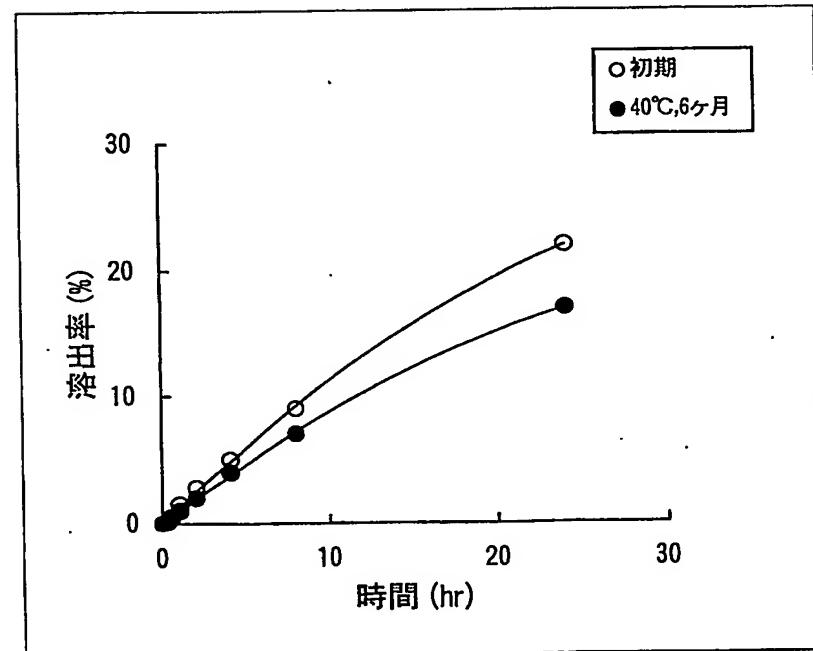
第6図



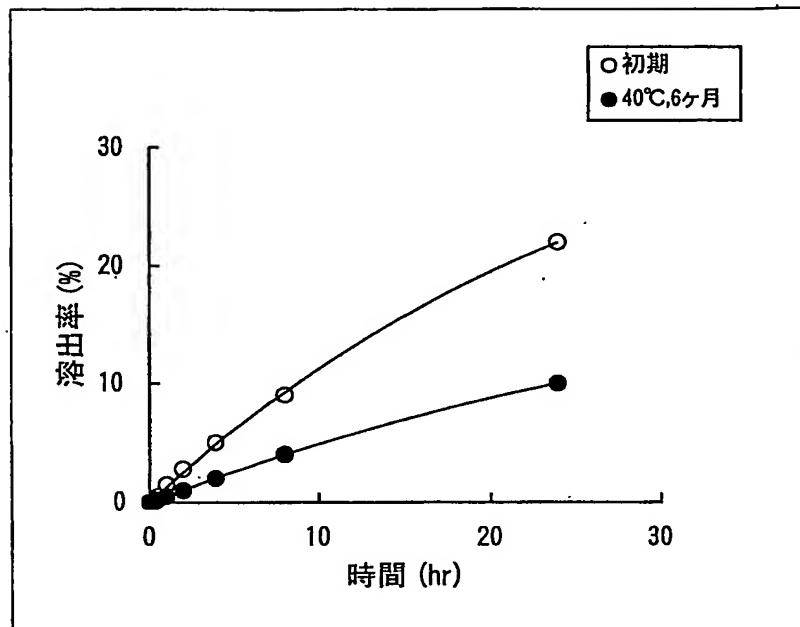
第7図



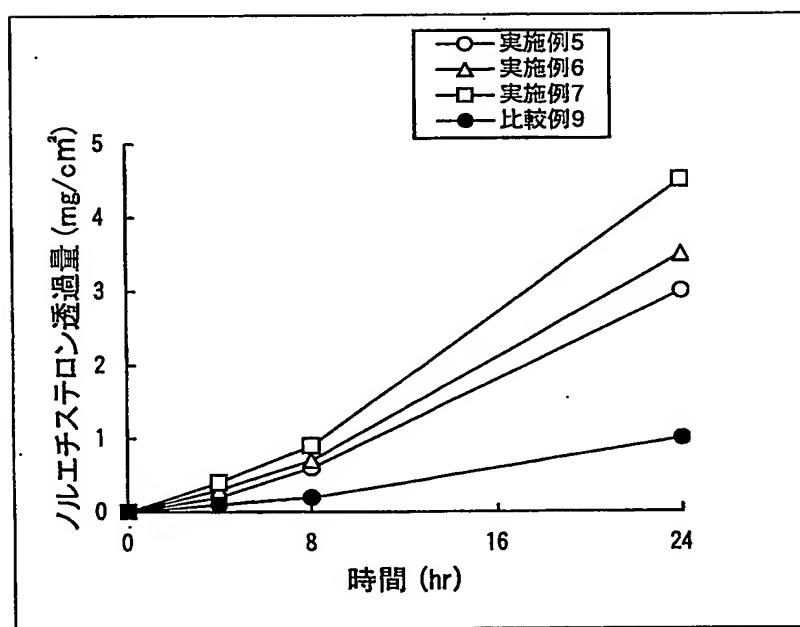
第8図



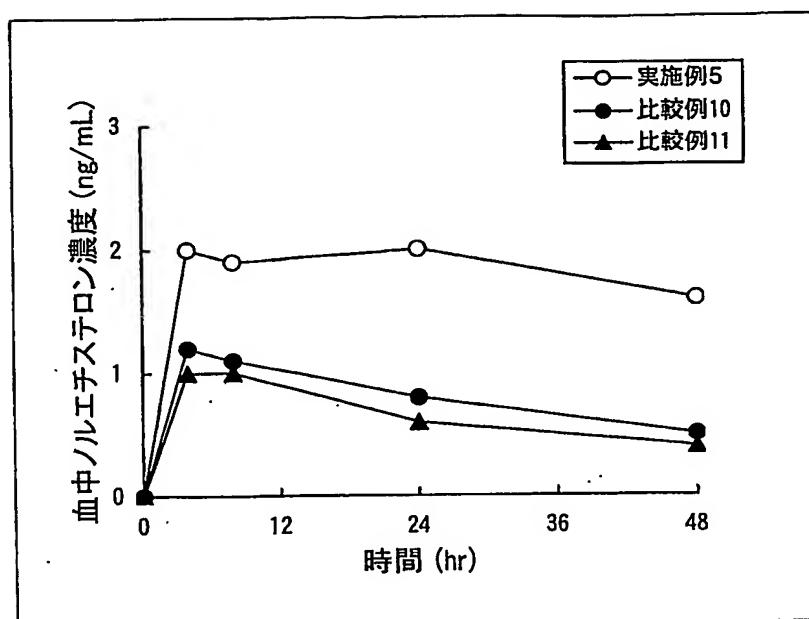
第9図



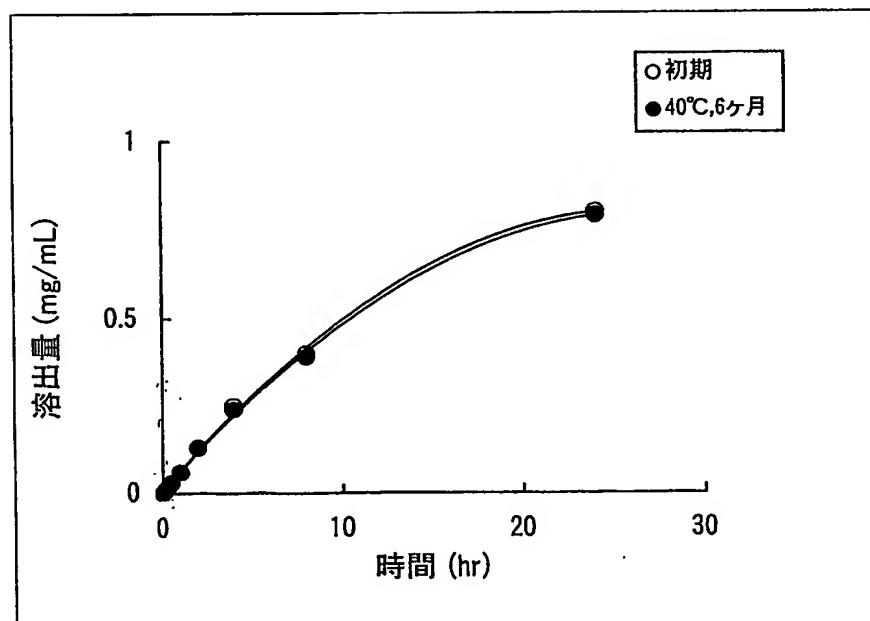
第10図



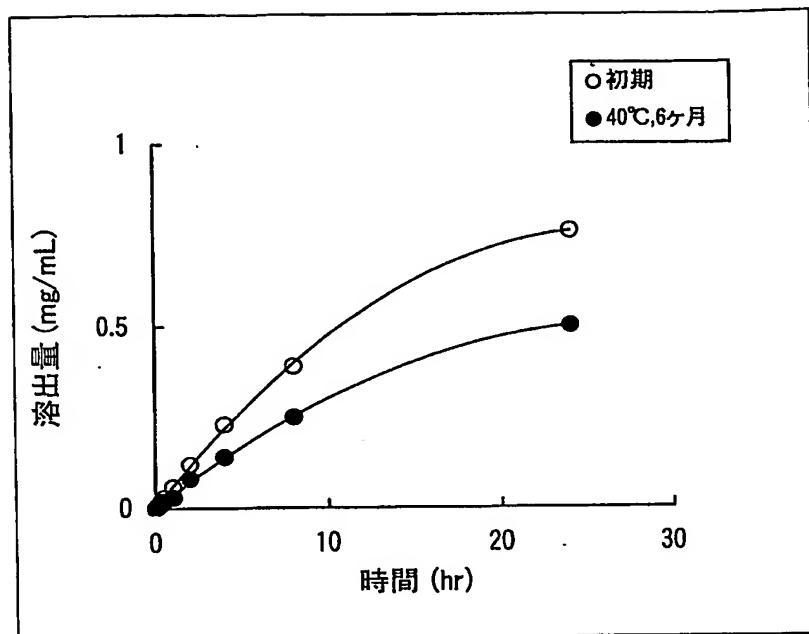
第11図



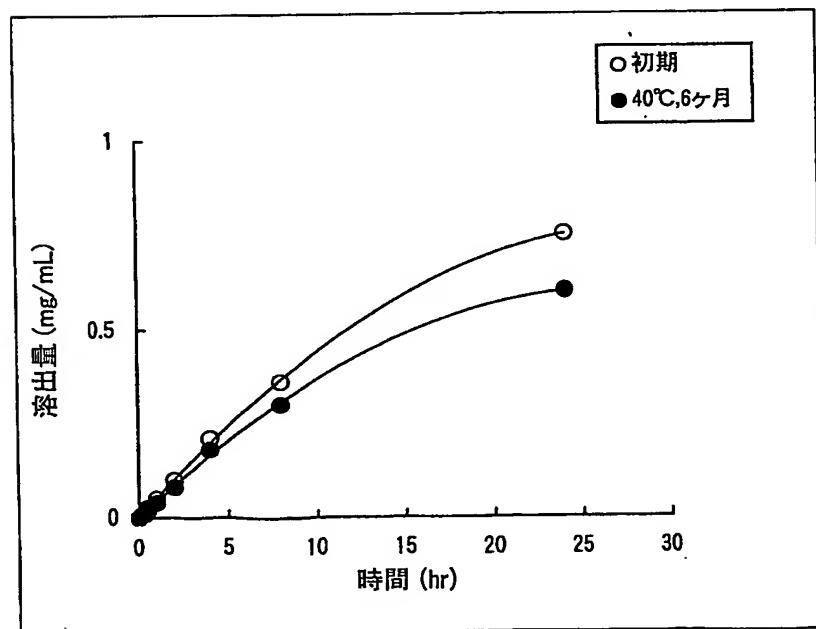
第12図



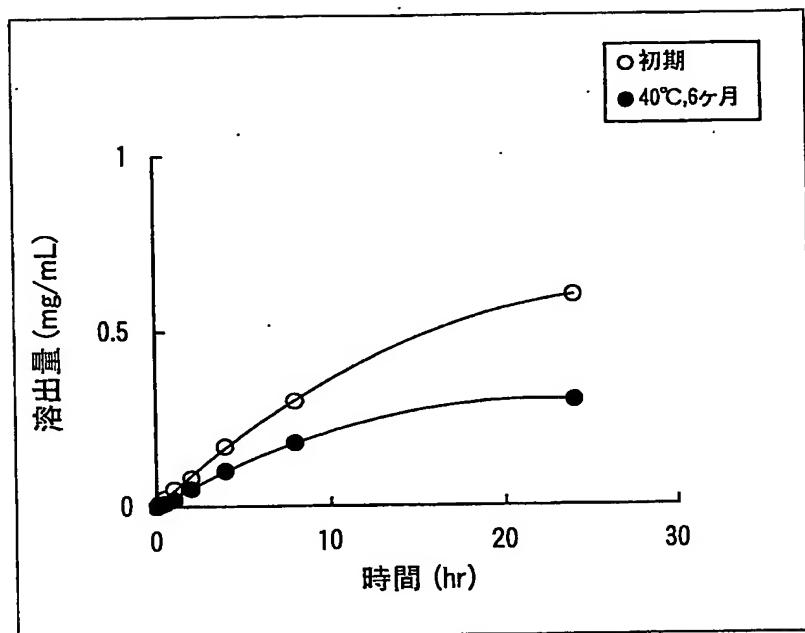
第13図



第14図



第15図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/565, 9/70, 47/14, 47/16, 47/32, A61P3/06, 9/10,
15/12, 19/10, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/565, 9/70, 47/14, 47/16, 47/32, A61P3/06, 9/10,
15/12, 19/10, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 435200 A2 (NITTO DENKO CORP.),	1,2,5
Y	03 July, 1991 (03.07.91), & JP 3-220121 A & CA 2033113 A & US 5242951 A & US 5204109 A	3,4
X	EP 421454 A2 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEM GMBH. & CO.),	1,2,5
Y	10 April, 1991 (10.04.91), & DE 3933460 A & AU 9063128 A & NO 9004338 A & CA 20270543 A & FI 9004888 A & PT 95505 A & ZA 9007969 A & JP 3-204811 A & CS 9004859 A & NZ 235581 A & IL 95776 A & US 5393529 A & PH 27857 A	3,4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 October, 2003 (20.10.03)Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10030

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 531938 A1 (NITTO DENKO CORP.),	1, 2, 5
Y	17 March, 1993 (17.03.93), & JP 5-65223 A & JP 5-65224 A & JP 5-65460 A & JP 6-23029 A & JP 5-139960 A & CA 2077369 A	3, 4
X	JP 9-176049 A (LINTEC CO., LTD.),	1, 2, 5
Y	08 July, 1997 (08.07.97), (Family: none)	3, 4
Y	WO 00/38659 A1 (DERMATECH LTD.), 06 July, 2000 (06.07.00), & GB 2345246 A & CA 2356391 A & EP 1140038 A1 & NZ 513051 A & JP 2002-533384 A & ZA 2001006020 A	3
Y	WO 00/25792 A1 (HISAMITSU PHARM. CO., INC.), 11 May, 2000 (11.05.00), & JP 2000-136128 A & AU 9962307 A	3
Y	JP 9-315957 A (HISAMITSU PHARM. CO., INC.), 09 December, 1997 (09.12.97), (Family: none)	3
Y	JP 2000-63267 A (SENJU PHARM. CO., LTD.), 29 February, 2000 (29.02.00), (Family: none)	3, 4
Y	WO 97/03698 A1 (LABTEC GESELLSCHAFT FUER TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH.), 06 February, 1997 (06.02.97), & DE 19526864 A & AU 9667866 A & EP 840621 A1 & CN 1195994 A & JP 11-504038 A & NO 9800277 A	3, 4
Y	JP 7-10759 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.), 13 January, 1995 (13.01.95), (Family: none)	4
Y	WO 90/06736 A1 (RUTGERS STATE UNIV.), 28 June, 1990 (28.06.90), & CA 2005714 A & JP 4-504109 A & NO 9003619 A	3, 4
Y	JP 7-101864 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.), 18 April, 1995 (18.04.95), (Family: none)	4
Y	WO 95/17896 A1 (AKZO NOBEL N.V.), 06 July, 1995 (06.07.95), & CA 2176824 A & AU 9512818 A & EP 737477 A1 & CN 1135716 A & HU 75159 a & BR 9408457 A & ZA 9410333 A & FI 9602618 A & NO 9602694 A	3, 4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/565, 9/70, 47/14, 47/16, 47/32, A61P3/06, 9/10, 15/12, 19/10, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/565, 9/70, 47/14, 47/16, 47/32, A61P3/06, 9/10, 15/12, 19/10, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 435200 A2 (NITTO DENKO CORP.) 1991.07.03 &	1, 2, 5
Y	JP 3-220121 A & CA 2033113 A & US 5242951 A & US 5204109 A	3, 4
X	EP 421454 A2 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEM GMBH & CO.)	1, 2, 5
Y	1991.04.10 &	3, 4
	DE 3933460 A & AU 9063128 A & NO 9004338 A & CA 20270543 A &	
	FI 9004888 A & PT 95505 A & ZA 9007969 A & JP 3-204811 A &	
	CS 9004859 A & NZ 235581 A & IL 95776 A & US 5393529 A &	
	PH 27857 A	

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 03

国際調査報告の発送日

04.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	EP 531938 A1 (NITTO DENKO CORP.) 1993. 03. 17 &	1, 2, 5
Y	JP 5-65223 A & JP 5-65224 A & JP 5-65460 A & JP 6-23029 A & JP 5-139960 A & CA 2077369 A	3, 4
X	JP 9-176049 A (LINTEC CO., LTD.) 1997. 07. 08 (ファミリーなし)	1, 2, 5
Y		3, 4
Y	WO 00/38659 A1 (DERMATECH LIMITED) 2000. 07. 06 & GB 2345246 A & CA 2356391 A & EP 1140038 A1 & NZ 513051 A & JP 2002-533384 A & ZA 2001006020 A	3
Y	WO 00/25792 A1 (HISAMITSU PHARM. CO., INC.) 2000. 05. 11 & JP 2000-136128 A & AU 9962307 A	3
Y	JP 9-315957 A (HISAMITSU PHARM. CO.) 1997. 12. 09 (ファミリーなし)	3
Y	JP 2000-63267 A (SENJU PHARM. CO., LTD.) 2000. 02. 29 (ファミリーなし)	3, 4
Y	WO 97/03698 A1 (LABTEC GESELLSCHAFT FUER TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH) 1997. 02. 06 & DE 19526864 A & AU 9667866 A & EP 840621 A1 & CN 1195994 A & JP 11-504038 A & NO 9800277 A	3, 4
Y	JP 7-10759 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 1995. 01. 13 (ファミリーなし)	4
Y	WO 90/06736 A1 (RUTGERS STATE UNIV.) 1990. 06. 28 & CA 2005714 A & JP 4-504109 A & NO 9003619 A	3, 4
Y	JP 7-101864 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 1995. 04. 18 (ファミリーなし)	4
Y	WO 95/17896 A1 (AKZO NOBEL N. V.) 1995. 07. 06 & CA 2176824 A & AU 9512818 A & EP 737477 A1 & CN 1135716 A & HU 75159 A & BR 9408457 A & ZA 9410333 A & FI 9602618 A & NO 9602694 A	3, 4